UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1937-1938

N° 55

# DE LA MÉTHODE DE FERMI ET DES VACCINS PHÉNIQUÉS EN GÉNÉRAL DANS LA VACCINATION ANTIRABIQUE

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 Décembre 1937

PAR

Laurent-Joseph-Émile PORTE

Élève de l'École de Santé Navale

Né à TOULON (Var), le 6 Septembre 1913

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, Professeur ..... Président

DUBREUIL, Professeur .....

JOULIA, Agrégé ..... Juges

FONTAN, Agrégé

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS & LES FILS

— 1937 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536524_0045

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1937-1938

N° 55

# DE LA MÉTHODE DE FERMI ET DES VACCINS PHÉNIQUÉS EN GÉNÉRAL DANS LA VACCINATION ANTIRABIQUE

## Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 22 Décembre 1937

PAR

**Laurent-Joseph-Émile PORTE**

Élève de l'École de Santé Navale

Né à TOULON (Var), le 6 Septembre 1913

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, Professeur ..... Président

DUBREUIL, Professeur .....

JOULIA, Agrégé ..... Juges

FONTAN, Agrégé .....

BORDEAUX

Imprimeries GRENOUILLEAU-LANDAIS & LES FILS

— 1937 —

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen ..... M. MAURIAC
Assesseur ..... M. LABAT
Doyen honoraire ..... M. C. SIGALAS

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGES, BEILLE, CASSAET, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

## PROFESSEURS

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | MAURIAC |
| — — | DUPÉRIE |
| Clinique chirurgicale et gynécologique | GUYOT |
| Clinique chirurgicale | PAPIN |
| Pathologie et thérapeutique générales | CARLES |
| Clinique d'accouchements | ANDÉRODIAS |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DAMADE |
| Anatomie | VILLEMIN |
| Anatomie générale et histologie | G. DUBREUIL |
| Hygiène | LEURET |
| Médecine légale et déontologie | LANDE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | RECHOU |
| Chimie | CHELLE |
| Botanique et matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Zoologie et parasitologie | MANDOUL |
| Médecine expérimentale | AUBERTIN |
| Clinique ophtalmologique | TEULIÈRES |

| | MM. |
|---|---|
| Physiologie | FABRE |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | ROCHER |
| Clinique médicale des maladies des enfants | CRUCHET |
| Chimie biologique et médicale | MACHEBŒUF |
| Physique médicale et pharmaceutique | WANGERMEZ |
| Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | PETGES |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DUVERGEY |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | ABADIE |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | LABAT |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie | CREYX |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |

LACOSTE (Histologie), PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales), R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale)

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | N. |
| Anatomie | DUFOUR |
| Physiologie | N. |
| Médecine générale | PIÉCHAUD |
| — — | DELMAS-MARSALET |
| — — | DE GRAILLY |
| — — | FONTAN |
| — — | BROUSTET |
| — — | DERVILLÉE |
| — — | N. |

| | MM. |
|---|---|
| Chirurgie générale | CHARBIER |
| — — | LOUBAT |
| — — | MASSE |
| — — | DARGET |
| — — | N. |
| Obstétrique | RIVIÈRE |
| Ophtalmologie | BEAUVIEUX |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | JOULIA |
| Physique médicale | N. |
| Chimie générale pharmaceutique et toxicologie | N. |

## COURS COMPLÉMENTAIRES

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | J. BEAUVIEUX |
| Physiologie | PETITEAU |
| Médecine opératoire | JEANNENEY |
| Accouchements | RIVIÈRE |
| Pathologie médicale | DELMAS-MARSALET |
| Ophtalmologie | CABANNES (en congé) |
| Puériculture | FAUGÈRE |
| Pharmacie galénique | MESNARD |

| | MM. |
|---|---|
| Zoologie et parasitologie | R SIGALAS |
| Physique médicale et pharmaceutique | AURIAC |
| Médecine légale | DERVILLÉE |
| Urologie | DARGET |
| Botanique | GIRARD |
| Bactériologie | MOUREAU |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI |
| Chimie minérale | CASTAGNOU |

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes ..... M. N.

*Le secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE.

---

A MA GRAND-MÉRE

---

A MES PARENTS.

Bien faible témoignage de sincère affection et de profonde reconnaissance.

---

A TOUS LES MIENS.

---

A MES AMIS

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN,

*Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé*
*de la Marine et des Troupes Coloniales.*
*Commandeur de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction Publique.*

A Monsieur le Professeur BIDEAU,

*Médecin-Chef de 2e Classe de la Marine,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de Guerre,*
*Officier d'Académie.*

Qui nous a apporté l'aide précieuse de ses connaissances. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond dévouement.

---

Au Docteur R. MARTIN,

*Médecin de la Compagnie du Chemin de Fer Franco-Ethiopien.*

En le remerciant des notes bibliographiques qu'il nous a si aimablement adressées.

---

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX.

---

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE ANNEXE DE TOULON
ET DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE.

---

A MES JUGES.

---

A Monsieur le Professeur G. DUBREUIL,

*Professeur d'Anatomie Générale et Histologie.*
*Directeur de l'Institut Pasteur Municipal de Bordeaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction Publique.*

Qui a allégé notre tâche par ses précieux conseils. Qu'il nous soit permis de lui témoigner notre gratitude pour l'extrême bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN,

*Professeur de Médecine Expérimentale,*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Chef de Service à l'Institut Pasteur Municipal de Bordeaux,*
*Croix de Guerre.*

Qui nous a fait le grand honneur de présider notre thèse.

Nous le remercions de son enseignement et sommes heureux d'avoir été son élève.

# INTRODUCTION

Toutes les méthodes vaccinales antirabiques partent d'un même virus, obtenu par inoculations en séries, sous la dure-mère du lapin, d'une souche de virus des rues. Ces passages successifs aboutissent à l'obtention d'un « virus fixe » qui, inoculé au cerveau des lapins, tue ces animaux en un délai fixe de 11 à 12 jours. Ce virus fixe, découverte géniale de Pasteur, est à l'origine de toutes les méthodes vaccinales qui seront brièvement rappelées.

1° *Méthodes Pasteuriennes* [29] :

En 1885, Pasteur, après avoir pris conseil de ses collègues Vulpian et Grancher, traitait J. Meister, porteur de 14 blessures par morsure de chien enragé. A la suite de ce premier cas, de nombreuses personnes se présentèrent, et des traitements réguliers de 15, 18 et 21 jours, suivant la gravité de la morsure, furent institués.

Les moelles, enlevées aussi aseptiquement que possible, étaient sectionnées en 3 tronçons, suspendues dans des flacons de Woolf au-dessus de blocs de potasse caustique, et maintenues à 23° C. dans l'obscurité. Cinq millimètres de ces moelles atténuées, émulsionnées dans 3 cc. d'eau physiologique stérilisée, constituaient la dose journalière à administrer.

Pasteur commençait par des moelles desséchées 13 à 14 jours pour finir son traitement avec des moelles de 3 jours.

Plus tard, Babes et Nitsch commencent le traitement aux moelles de 6 et de 5 jours et vont jusqu'à injecter des moelles de 1 jour, et même fraîchement prélevées. On a fait varier la quantité de moelle injectée, de cinq à dix millimètres par personne et par jour.

La quantité de liquide a pu être plus grande. On a modifié la durée du traitement, jusqu'à 40 jours à Rome pour les personnes gravement mordues. A Tunis, Nicolle a institué, dans les cas graves, un deuxième traitement après un repos de 7 jours; à Bordeaux même, Ferré a renouvelé des traitements après 6 semaines. Dans certains Instituts, les moelles furent desséchées à d'autres températures : 12° à Tomsk, 15° à Varsovie, 18° à Odessa, 20° à Pétersbourg et 22° à New-York. Toutes ces modifications sont secondaires.

2° *Méthodes des moelles glycérinées* (*Roux-Calmette*) [29] :

En 1887, Roux montre que le virus rabique conserve sa virulence un mois environ dans la glycérine. Calmette, en 1891, utilise cette propriété pour une application à la méthode Pasteur, qui permet d'économiser les moelles, et, partant, réduire les frais de traitement.

Les moelles sont préparées comme à l'ordinaire, mais, au jour de dessication voulu, elles sont tronconnées et conservées en glycérine, d'où on les retire pour les besoins du service.

La formule de traitement actuellement pratiquée à l'Institut Pasteur de Paris est la suivante (les chiffres désignant les jours d'atténuation des moelles en présence de potasse) :

*a*) Morsures légères. — Durée du traitement : 15 jours. — Moelles de 5, 5, 4, 3, 4, 3, 4, 3, 2, 4, 3, 2, 3, 3, 2 jours.

*b*) Morsures multiples. — Durée : 18 jours. — Une série identique à la précédente, plus une série de : 4, 3, 2 jours.

*c*) Morsures graves. — 21 jours. — Une troisième série : 3, 3 ,2 jours.

*d*) Morsures à la tête. — 25 jours. — Une quatrième série de 4 jours : 3, 3, 2, 2 jours.

La quantité d'émulsion injectée par jour est uniformément de 3 cc.

3° *Méthode des dilutions (Högyes):*

Högyes ([32] et [40]) part de l'hypothèse émise par Pasteur, que la dessication ne change pas la qualité du virus fixe, mais seulement sa quantité. Ayant vérifié expérimentalement que la virulence est d'autant plus faible que la dilution est plus forte, il inaugure en thérapeutique humaine la méthode des dilutions. Il injecte des émulsions de virus fixe de plus en plus concentrées, du 1/10.000 au 1/100.

Les dilutions de 1/10.000 à 1/5.000 correspondent aux moelles pasteuriennes de 14 à 7 jours; — celles de 1/2.000, 1/1.000, 1/500, aux moelles de 6, 5 et 4 jours; — les émulsions de 1/200 et 1/100 aux moelles fraîches.

Högyes a constitué deux traitements, l'un de 14 jours pour les morsures des membres et du tronc; l'autre de 20 jours pour celles des mains et de la tête.

Les quantités injectées sont, matin et soir, de 3 cc. pour les dilutions à 1/10.000, 2 cc. pour celles à 1/2.000, 1 cc. pour les moelles à 1/500 et au delà.

4° *Procédé de Ferran:*

Ferran ([28] et [40]) émulsionnait une pâte de bulbe virulent et de sable dans 10 fois son poids d'eau. Mais il ajoutait un antiseptique qui n'est pas connu.

5° *Procédé de Proescher:*

Proescher ([40] et [54]) employait du virus fixe frais, préparé en immergeant une semaine la substance nerveuse rabique dans la glycérine à 50 %.

6° *Procédé de Harris* ([30] et [40]) :

Les cerveaux et moelles des lapins morts après inoculation de virus fixe sont pulvérisés après réfrigération et dessication au moyen de neige carbonique, puis la poudre obtenue séchée dans le vide. On administre des doses contenant une quantité croissante de virus, selon une technique particulière. Tous ces procédés ont pour but d'introduire dans l'organisme des quantités plus ou moins grandes de virus vivant. Il reste à étudier les méthodes utilisant des virus plus ou moins neutralisés par chauffage ou par addition de substances rabicides.

7° *Méthodes des vaccins atténués par la chaleur* (*Babès - Puscariu*) *:*

Ces auteurs ([2]) injectaient des moelles chauffées à des températures progressivement décroissantes.

Primitivement, ils commençaient les traitements par des moelles portées à 80°, puis 75, 60, 55, 50, 45, jusqu'aux moelles non chauffées. Des paralysies ayant été observées par ce mode de traitement, on diminua la température, qui n'excèda plus 65°.

8° *Procédé à l'éther* (*Roux - Remlinger*) *:*

L'action de l'éther sur le virus rabique avait été étudiée par Fermi ([19]) dès 1909. L'étude en fut reprise par Roux et Remlinger ([40] et [67]).

Le virus est atténué par immersion des cerveaux rabiques pendant 60 heures dans l'éther officinal. Hempt ([31]) et Alivisatos ([1]) emploient des modifications de cette méthode.

9° *Procédé au formol (Cumming)* ([6] et [40]) :

Cumming ajoutait 1 % de formol à une émulsion de virus fixe à 2 %. Après 3 heures de contact, dialyse à travers des sacs de collodion, puis addition d'acide phénique à 2 %.

10° *Procédé de Phillips* ([29] et [53]) :

Il broye un cerveau de lapin mort après inoculation de virus fixe et y ajoute de la glycérine, à raison de 0,10 cc. pour 15 milligrammes de substance nerveuse. L'émulsion est répartie dans des ampoules, disposées au fond de verres contenant du pyrogallol et de la potasse, à — 2° C. et dans l'obscurité. Au moment de l'emploi, on ajoute 2 cc. d'eau physiologique phéniquée à 0,50 % à 0,10 cc. de l'émulsion. Cette quantité est injectée pendant 11 à 19 jours, selon la gravité de la morsure.

Bœcker ([45], p. 596) emploie une modification de la méthode : suspension à 10 % de substance cérébrale dans la glycérine, diluée avant l'usage dans 25 fois son volume de solution physiologique.

11° *Voccins au Yatren* ([45], p. 596) :

Utilisés dans les Instituts bulgares, ils consistent en une émulsion à 10 % de substance cérébrale dans une solution de yatren à 4 %; conservations à 37° C. pendant 24 heures, puis dilution dans la proportion d'une partie d'émulsion pour 4 parties d'une solution de yatren à 2 %.

12° *Vaccins phéniqués (Fermi, Puntoni, Semple)* :

Ils seront étudiés spécialement au chapitre I[er].

13° *Procédé de A.-C. Marie* (40) :

Cet auteur a publié une technique dans laquelle il fait entrer l'action du sérum antirabique.

Lorsqu'on veut obtenir une immunité solide et rapide, il est nécessaire d'introduire des moelles très virulentes. Marie estime que ces dernières peuvent ne pas être inoffensives, lorsqu'elles sont introduites en grumeaux un peu volumineux, ou dans des régions riches en filets nerveux. Aussi il crée d'abord chez le patient un certain degré d'immunité en injectant un mélange virus-sérum antirabique. Après 4 jours d'injections virus-sérum de mouton, le traitement est continué par les moelles pasteuriennes, à partir de celle du 6e jour. Le mélange sérum-virus injecté comprend 2 cc. d'émulsion de virus fixe immiscés dans 4 cc. de sérum chauffé auparavant 30 minutes à 56°.

Le procédé du sérum-virus immunisant ne s'est pas généralisé. Seul, Fermi, à Sassari, a abandonné son vaccin phéniqué original pour une méthode de sérovaccination.

14° *Répartition des diverses méthodes actuellement en usage :*

*a*) Moelles desséchées et glycérinées.

La plupart des Instituts de ce groupe emploient la méthode Calmette.

Les principaux sont : tous les Instituts français, sauf Tanger et Brazzaville ; Berne, Bruxelles, Ceara (Brésil), Keijo (Corée), Vilna.

A Bari, Bologne, Buenos-Aires, Montevideo, Palerme, Tartu (Esthonie), Rabat et Tokio, on utilise la méthode originale de Pasteur.

*b*) Méthodes des dilutions. — Ce groupe comprend les Instituts allemands, les Instituts de Riga, Helsinki et de Budapest.

*c*) Vaccins phéniqués:

1° Méthode de Semple. — La plus répandue. Utilisée à Bagdad, Bangkok, Bombay, Breslau, Cernauti, Colombo, Coonoor, tous les Instituts de l'Inde britannique (en particulier Kasauli et Calcutta), Hong-Kong, Kuala Lumpur, Le Caire, Jérusalem, Mexico, New-York, Rangoon, Santa-Clara de Cuba, Santiago du Chili, Toronto et Varsovie.

2° Procédé de Mullford. — Employé à Lwow.

3° Procédé de Pontoni. — Employé dans la plupart des Instituts italiens : à Ancone, Catane, Padoue, Pise, Rome, Trapani, Turin.

4° Vaccin Fermi original. — Utilisé à Salonique et Gênes depuis 1928 et 1930 respectivement, à Chicago, Kosive (Tchécoslovaquie) et Brazzaville depuis 1932, et dans certains Instituts de l'U.R.S.S.

5° Sérovaccin Fermi. — Employé exclusivement par Fermi à Sassari.

*d*) Vaccins atténués par chauffage. — Utilisés à Jassy, Bucarest et Cluj.

*e*) Vaccins éthérisés (Hempt). — Dans tous les Instituts yougoslaves.

*f*) Vaccins au Yatren. — Ce vaccin est employé dans un certain nombre d'Instituts bulgares.

Parmi ces nombreuses méthodes actuellement en usage, deux d'entre elles, de particulière importance, tendent à s'affronter : le traitement pasteurien d'une part, représentant l'école classique; et la méthode des vaccins phéniqués d'autre part, comme tendance moderne.

C'est à la comparaison entre ces deux modalités du traitement antirabique que vise principalement ce travail.

## CHAPITRE PREMIER

# METHODE ORIGINALE ET SEROVACCINATION DE FERMI MODIFICATIONS DE LA METHODE.

### Procédé d'auto-vaccination.

1° *Méthode Fermi originale* (9, 14, 16, 18, 27, 40) :

Utilisé dès 1906 à l'Institut de Sassari, le procédé original de Fermi consiste en une émulsion à 5 % d'encéphale rabique (lapin mort après inoculation de virus fixe), dans une solution phéniquée à 1 %, utilisable après un séjour de 24 heures à la température de 20-21° C.

Fermi emploie le virus fixe de Sassari, virus particulièrement actif, qui se montre régulièrement virulent en injections sous-cutanées. La totalité de la substance nerveuse du lapin rabique, cerveau, cervelet et moelle, est employée dans la préparation du vaccin.

La dose uniforme quotidienne est de 5 à 6 cc., injectés pendant 21 jours, ce qui réalise une cure simple mais intensive, appliquée dans tous les cas, tant bénins que graves.

La quantité totale de substance nerveuse reçue par le malade au cours du traitement est ainsi de 5 à 7 grammes.

Le vaccin, conservé en ampoules scellées, peut être adressé hors de l'Institut sans aucun inconvénient.

Quant à sa durée d'efficacité, Fermi et Puntoni (56) la fixent à 5 ou 6 mois après la préparation. Lépine (36), se basant sur des résultats expérimentaux, estime la durée de deux mois comme garantie maxima d'efficacité.

Il est cependant à noter que Fermi, considérant le vaccin frais et vivant comme légèrement plus efficace que le vaccin vieilli et mort, conseille pour les cures à l'Institut, l'emploi exclusif du vaccin de 1 à 10 jours, selon la méthode en usage à Sassari.

2° *Séro-vaccin Fermi:*

Après avoir employé exclusivement sa méthode originale de 1906 à 1909, Fermi l'abandonna pour adopter un sérovaccin, composé de deux parties de vaccin phéniqué original mélangées à une partie de sérum antirabique de cheval.

De 1909 à 1915, il usa à Sassari d'une formule mixte ([16] et [19]), le traitement, pratiqué pendant les cinq premiers jours avec du sérovaccin, étant continué ensuite par du vaccin seul.

Après 1915, tous les mordus furent traités exclusivement par du sérovaccin, d'un bout à l'autre de la cure.

Celle-ci, inaugurée selon un protocole standard de 30 jours, avec 2 inoculations quotidiennes de 3 cc. chacune, fut rapidement réduite à 20 - 30 injections en 10 à 15 jours suivant la gravité de la morsure ([38]).

Eprouvée pendant quelque temps dans les Instituts antirabiques de Rome et de Ufa, elle a été abandonnée par suite de la complication de la méthode.

A Rome, Puntoni interrompit la brève expérimentation qu'il avait entreprise en 1920, à la suite d'un insuccès, [chez une enfant mordue gravement à la tête et s'étant présentée à la cure avec un retard de 15 jours ([15])]. Les signes cliniques de rage se développèrent 20 jours après le début du traitement.

La sérovaccination n'ayant pas trouvé de disciples, localisée à l'Institut de Sassari, il est difficile de porter un jugement ferme sur son efficacité. Aussi reproduira-t-on ici les résultats obtenus par l'Institut de Sassri, pour ne plus y revenir ultérieurement (38).

| Années | Méthodes | Mortalité % | |
|---|---|---|---|
| | | Vrais insuccès | Insuccès apparents |
| 1890-1904 | Vaccin Pasteur ..... | 0,15 | 0,15 |
| 1906-1909 | Vaccin Fermi original.. | 0 | 0,20 |
| 1909-1915 | Vaccin et sérovaccin.... | 0 | 0,10 |
| 1915-1923 | Sérovaccin seul ..... | 0 | 0 |

Le nombre total des malades ayant reçu la sérovaccination (43, p. 148; 45 et 46) était en 1932 de 4,229, avec 0 de mortalité tant réelle qu'apparente, et sans qu'aucun accident paralytique n'ait été observé.

3° *Modification de Semple* (80 et 81) :

Après expérimentation sur l'animal en 1911, Semple, l'année suivante, abandonna complètement à Kasauli les méthodes Pasteur et Högyes jusque-là en usage, au profit de son vaccin phéniqué. Ce vaccin était ainsi préparé : émulsion de virus fixe à 8 % au contact d'acide phénique centésimal pendant 24 heures à 37° C., puis diluée dans son volume d'eau physiologique stérilisée. Soit en fin de manipulations un vaccin à 4 %.

La modification majeure de Semple réside dans le chauffage à 37°.

On groupe ordinairement sous le nom de méthode de Semple tous les vaccins phéniqués portés à 37°, ne variant que par la concentration de substance nerveuse. Comme il résulte des données expérimentales, l'élévation de la température à 37° modifie assez profondément les caractéristiques biologiques du vaccin. La méthode Semple, parmi les vaccins phéniqués, est celle qui a reçu les plus larges applications.

Quant au protocole de traitement, il est variable avec les Instituts. En 1931, les Instituts anglais des Indes (48), les plus importants du monde par le nombre annuel des traités, divisèrent la méthode en 4 classes, suivant la gravité:

Classe I. — Souillures de la peau : Vaccin à 2 %, 5 cc. pendant 7 jours.

Classe II. — Morsures bénignes : Vaccin identique, 10 cc. pendant 7 jours.

Classe III. — Morsures de gravité moyenne : Vaccin à 4 %, 10 cc. par jour 8 à 10 fois, en vaccinant tous les 2 jours. Soit un total d'environ 4 grammes de substance nerveuse.

Classe IV. — Morsures graves : Vaccin à 4 %. Jusqu'à 6 grammes de substance nerveuse pour les morsures aux membres; jusqu'à 8 gr. 5 pour les morsures à la tête, selon la même technique que dans la classe précédente.

4° *Procédé de Mullford* (66) :

Mullford emploie une émulsion de virus fixe additionnée de phénol à raison de 4 cc. d'acide phénique à 1 % par gramme de substance nerveuse, portée 24 heures à 37° C., puis placée 30 jours à la glacière. A l'expiration de cette période, on dessèche un échantillon de vaccin et on détermine la quantité, exprimée en poids de substance sèche, contenue dans 5 cc. de l'émulsion mère. Le reste est dilué de manière à obtenir une émulsion en eau physiologique phénolée à 0,5 % renfermant 0 gr. 5 de substance sèche pour 100 cc. de vaccin.

Le procédé de Mullford n'est employé qu'à Lwow.

5° *Procédé de Pereira da Silva* (50) :

Le Directeur de l'Institut « Camara Pestana », à Lisbone, adopta en 1925 le vaccin suivant : émulsion de virus

fixe, cerveau et moelle, à 5 %, dans eau physiologique phéniquée à 1 %, utilisable après un séjour de 24 heures, à 37° C.

C'est donc un vaccin Semple à 5 %, mais Pereira da Silva l'emploie avec le barême particulier de traitement :

Injections journalières de 5 cc. en une seule dose:

40 inoculations pour les cas graves (morsures à la tête, aux mains, morsures multiples et profondes);

30 pour les cas de gravité moyenne;

20 pour les cas légers;

10 pour les cas problématiques de souillure de la peau.

6° *Procédé de Grigorief* (40):

Cet auteur utilisait une émulsion virulente centésimale additionnée, au moment même de l'emploi, d'acide phénique à 0,5 %.

2 cc. chaque jour pendant deux semaines.

Depuis 1926, cette méthode a été abandonnée, dans les Instituts de Cracovie et de Varsovie, qui l'avaient, seuls, adoptée, au profit du procédé de Semple.

7° *Procédé de Puntoni* (59 et 66):

Puntoni a prouvé que les émulsions de Fermi fraîches n'étaient pas avirulentes, mais que cette virulence s'atténuait progressivement par le contact avec l'acide phénique jusqu'à l'obtention d'un virus tué. Ainsi, du virus fixe à 6 % mélangé à de l'acide phénique au centième et porté à 20° C., si on l'inocule immédiatement par voie intra-cérébrale au lapin, le tue en 7 jours; mais si on laisse le contact s'établir 2 jours, l'animal ne meurt qu'au huitième; après 4 jours, au neuvième; après 6 jours, au dixième; 7 jours de contact assurent la stérilisation du virus rabique.

Ces constatations permirent à Puntoni de réaliser une sorte de compromis entre le procédé pasteurien et celui de Fermi. Il emploie des émulsions à virulences échelonnées, selon l'esprit de la méthode classique. Pour préparer le vaccin, on broye 15 minutes la substance nerveuse rabique, cerveau, cervelet et moelle, dans une solution phéniquée centésimale, que l'on ajoute, par petites doses, en quantité nécessaire pour obtenir une émulsion à 6 %. Le mélange est maintenu à 20-22° C. On commence les inoculations avec des émulsions de 10 jours, pour terminer avec celles de 1 à 2 jours. Puntoni utilise 3 types de vaccinations, selon la gravité:

Type I. — Morsures bénignes. — Durée de traitement : 15 jours.

Quantité quotidienne de vaccin : 4 cc. en deux injections.

Deux séries de traitement :

1re Série : Virus mort — V. mort — V. mort — émulsion de 5 jours, 4, 3, 2, 2.

2e Série : V. mort, 5, 4, 3, 2, 2, 1.

Type II. — Morsures aux mains ou à peau nue, en dehors de la tête. — Durée : 20 jours; 4 cc. en deux injections.

Trois séries : les deux premières comme précédemment; la troisième : V. mort — 3, 2, 2, 1, 1.

Type III. — Morsures à la tête, morsures profondes et multiples. — Durée : 25 jours; 6 à 8 cc. quotidiennement, en trois ou quatre injections de 2 cc., suivant la gravité.

Quatre séries de traitement :

1re Série : V. mort — V. mort, 5, 4, 3, 2, 1.
2e Série : V. mort, 5, 4, 3, 2, 1.
3e Série : V. mort, 3, 2, 2, 1, 1.
4e Série : V. mort, 3, 2, 2, 1, 1.

Puntoni, par l'emploi de sa méthode, a dû abandonner le principe de la vaccination à domicile, dont il fut pourtant l'un des premiers partisans. Mais il fut réduit au rejet de la vaccination à virulence croissante dans les Dispensaires de traitement dispersés en province et fournis en vaccin par l'Institut de Rome, de par l'impossibilité de stabiliser le degré d'atténuation pendant les voyages de durée variable et à températures très diverses que doit effectuer le vaccin pour arriver à destination.

Dans ces dispensaires, il fut obligé de recourir à la méthode Fermi originale.

8° *Application de l'acide phénique à un procédé d'auto-vaccination (Puntoni) :*

En 1920, à Rome, Puntoni (58) observa un virus de rues (classé virus n° 223), tel que l'infection déterminée par son inoculation sous-durale n'était curable, ni par le vaccin phéniqué préparé avec le virus fixe de l'Institut, ni par des vaccins à base d'autres virus de rues. Seul, un auto-vaccin phéniqué, préparé avec un cerveau de lapin mort après inoculation de la même souche, fut capable d'en enrayer l'évolution.

Bouffard (3), dans l'A.O.F., a observé l'existence d'une rage canine spéciale, non transmissible à l'homme, la « maladie du chien fou ». Les recherches expérimentales de Cazalbon, Commes, Heckenroth et Bouffard ont démontré la nature rabique de la maladie et la transmission en série du virus aux lapins, chats et chiens. Rien ne permet de penser que, dans des circonstances particulières, ce virus ne puisse devenir dangereux pour l'homme. Par mesure de prudence, tous les Européens mordus sont dirigés vers les centres antirabiques.

De même, Schœning trouva dans ses expériences (79) que les vaccins usuels, à base de virus fixe, demeuraient inefficaces contre l'infection déterminée par un virus de rues particulier (catalogué B.-A.I. 474) et se montre prêt à admettre la pluralité biologique du virus rabique.

C'est également l'avis de Cornwall et Beer (5).

Puntoni (61) a observé que des lapins pouvaient ne pas prendre la rage, inoculés par voie sous-durale, s'ils recevaient, pendant l'incubation, des injections intra-veineuses du même virus des rues, phéniqué. Seuls survivaient des animaux traités avec des vaccins homologues aux virus.

D'autre part, essayant l'action du sérum d'une personne vaccinée par la méthode de Fermi, en partant du virus fixe, Puntoni a montré que le sérum était rabicide jusqu'à la dilution de 1/500 vis-à-vis du virus fixe; de 1/200 seulement à l'égard du virus des rues.

Ces constatations posent la question de l'intérêt présenté par un vaccin polyvalent, voire un auto-vaccin.

L'obtention d'un vaccin polyvalent entraînerait des complications extrêmes avec la méthode des moelles, où les émulsions vaccinantes se font extemporanément, mais elle serait très facilement réalisable par la méthode des vaccins phéniqués.

Quant à l'auto-vaccination elle-même, elle ne peut être utilisée par la méthode Pasteur, qui nécessite la transformation du virus de rues en virus fixe, se prêtant seul à une atténuation convenable. Les nombreux passages que cette transformation exige, demandent un trop long temps pour permettre l'obtention pratique d'un auto-vaccin. De même, pour toutes les méthodes qui emploient le virus atténué, mais encore vivant, le virus des rues ne se prêtant pas à être introduit à l'état vivant, par suite de son grand pouvoir d'infection par voie sous-cutanée.

Mais on peut préparer un vaccin phéniqué mort, directement à partir du virus des rues, en 24 heures, à partir de la substance nerveuse de l'animal mordeur, par le procédé Semple de chauffage à 37°. Ce chauffage tue le virus en un jour, et le vaccin obtenu peut être inoculé délibérément sous la peau, sans crainte aucune de produire une rage de vaccination.

Puntoni (60) a expérimenté l'efficacité d'une telle méthode à partir de huit virus des rues, qu'il inocula par voie sous-durale à un certain nombre de lapins. Ceux-ci furent traités, par moitié dans chaque groupe, avec un vaccin phéniqué préparé à partir, du virus fixe d'une part, et du virus de rues correspondant d'autre part.

Sur 37 lapins qui subirent l'auto-vaccination, 3 trouvèrent la mort accidentellement, 21 périrent de rage et 13 survécurent.

Donc un coefficient de protection de 38,2 %.

Sur 32 lapins qui subirent la vaccination au virus fixe, 3 périrent de maladie intercurrente non rabique; 23, de rage, et 6 seulement furent protégés, soit 20,7 %.

Les résultats partiels établissent que certains virus de rues se montrent indifférents, quant aux résultats de protection. vis-à-vis des 2 modalités thérapeutiques, tandis que d'autres se comportent différemment, dans le sens d'une efficacité bien supérieure de l'auto-vaccination.

L'application de cette méthode demeure encore irréalisable dans les traitements humains. Par contre, elle peut être utilisée en médecine vétérinaire, aux colonies surtout, où il est parfois difficile de se procurer du vaccin, et particulièrement dans le cas de contaminations par des virus ciaux, tel celui de la maladie du chien fou en A.O.F.

Pour la préparation des autos-vaccins destinés à l'art vétérinaire, Puntoni (63) coneille la concentration de 10 % en substance nerveuse, phéniquée à 1 % et maintenue à 37° pendant 24 heures, de façon à obtenir un vaccin mort inoffensif.

Pour l'immunisation d'un chien de forte taille, Puntoni préconise 15 injections, à raison de 5 cc. chaque jour; moitié dose pour un caniche.

Pour les bovidés et les chevaux, 20 cc. par jour pendant 15 jours.

## CHAPITRE II

## ETUDE BIOLOGIQUE ET EXPERIMENTALE. VALEUR COMPAREE DES DIVERSES METHODES. APPLICATION DE LA METHODE A L'ACIDE PHENIQUE AU DIAGNOSTIC EXPERIMENTAL DE LA RAGE.

1° *Expériences de Fermi* — Caractéristiques biologiques des vaccins phéniqués. Comparaison des vaccins Semple et Fermi.

Des expériences effectuées par Fermi [12], à Sassari, en janvier et mars 1912, et juillet 1913, sur 42 animaux (12 rats, 2 cobayes, 20 lapins et 8 chiens), il résulte que :

*a*) Le virus fixe à 5 %, émulsionné dans de l'acide phénique centésimal et maintenu cinq à six jours à 22° C., est inoffensif par voie sous-durale;

b) De même pour le vaccin à 10 % phéniqué à 2 %;

*c*) Au contraire, le virus à 10 % phéniqué à 1 % maintient encore sa virulence sous-durale dix et même douze jours.

Ce dernier point fut confirmé par Kraiousckine qui constata la virulence du vaccin ainsi préparé après dix et douze jours, conservé soit à 17° C., soit à la glacière.

En 1916, Fermi [14], ayant repris les mêmes expériences, avoue que son vaccin, tel qu'il est employé à Sassari, dans les premiers jours de sa fabrication, est constitué de virus vivant et virulent par voie sous-duremérienne.

En 1923, il établit (15) la durée de cette survivance à dix à quinze jours au maximum.

Quant à l'influence de la température de préparation du vaccin phéniqué sur son efficacité, Fermi, en 1916, instituait une série d'expériences comparatives (14 et 48) entre son vaccin original et un vaccin également à 5 % traité selon la modification Semple, c'est-à-dire chauffé à 37°. Tous les animaux reçurent 15 injections à doses égales. Sur 211 animaux (17 chiens, 16 lapins, 12 rats et 166 souris) :

*a*) Le vaccin Fermi protégea 75 à 100 % des chiens, et la modification Semple 40 à 60 %, suivant les expériences;

*b*) Le vaccin Fermi protégea 50 % des lapins, le vaccin Semple, 40 %;

*c*) Le procédé Fermi sauva 100 % des rats, la modification Semple 60 % seulement;

*d*) Le pouvoir immunisant du sérum obtenu par le vaccin Fermi à 20° se révéla efficace sur les souris, même injecté 84 heures après l'infection rabique.

Le sérum obtenu avec le vaccin chauffé à 37° ne fut efficace que 48 heures à 72 au maximum après l'infection expérimentale.

*e*) Alors que le pouvoir rabicide du sérum obtenu avec le vaccin Fermi se montra actif jusqu'à la dose de 2 à 4 dixièmes de centimètre cube, le sérum Semple n'agit qu'à la dose de 5 à 6 dixièmes de centimètre cube.

Donc, en limitant la comparaison au simple chauffage à 37°, toutes conditions égales par ailleurs, le vaccin Semple se montra d'une efficacité inférieure de 1/3 et plus par rapport au vaccin Fermi original.

2° *Expériences de Semple.* — Influence de la température.

En 1911, Semple, dans les travaux (80 et 66) qui furent à l'origine de sa méthode, montra que le pouvoir rabicide du phénol augmente avec la température.

L'émulsion de virus fixe à 1 - 2 % en solution phéniquée à 1 %, injectée sous la dure-mère du lapin, donnait la rage avec une période d'incubation normale, après trois jours de contact avec l'acide phénique à 20° C., et avec une période d'incubation allongée après 4 jours de contact à la même température. Tandis que la solution phéniquée à 1 % rendait inactif le virus fixe, dans des conditions expérimentales identiques, mais à la température de 37° C., même dans les émulsions à 8 %, après un contact de 24 heures seulement.

3° *Expériences de Puntoni.* — Influence de la concentration en acide phénique et de la température d'atténuation du vaccin. Comparaison du pouvoir de protection antirabique des méthodes Pasteur, Fermi et Puntoni.

Puntoni, en 1918, entreprit une série d'expériences (53) pour étudier l'influence de la concentration en phénol et de la température d'atténuation des émulsions. Le vaccin à 5 %, phéniqué au centième, maintenu à 20 - 22° C., selon la formule originale de Fermi, ne s'avéra inactif qu'après 7 jours de contact. Avant ce délai, les animaux inoculés par voie sous-durale, contractèrent la rage, mais avec une période d'incubation allongée, et échappèrent même à la maladie dans la proportion de 40 à 50 % avec du vaccin préparé depuis 5 et 6 jours.

Les examens bactériologiques, pratiqués par Puntoni, montrèrent, en outre, que les microbes banaux accidentellement présents dans l'émulsion fraîche, étaient détruits après 24 heures de contact.

Quant à l'action de la température, tandis que l'émulsion à 5 %, phéniquée à 0,5 %, maintenue à 20 - 22° ne se montrait avirulente qu'après 15 jours, la même émulsion, portée à 37°, fut privée de virulence après 3 jours.

Avec les émulsions à 5 %, phéniquées à 1 % et portées à 37°, les animaux, inoculés après 24 heures de fabrication, puis quotidiennement pendant plusieurs jours, survécurent tous.

Les expériences, faites comparativement avec les moelles desséchées pasteuriennes, les prouvèrent dénuées de virulence à partir du 6e jour de dessication

En 1919, Puntoni (66) entreprit une autre série d'expériences, comparatives entre les méthodes Pasteur, Fermi, et un vaccin personnel à virulence croissante. Voici le type de ces expériences : 15 lapins furent divisés en 3 lots égaux, et traités pendant une durée uniforme de 25 jours. Le premier lot reçut des moelles pasteuriennes, à la dose de 5 millimètres par jour, émulsionnés dans 2 cc. de solution physiologique ; moelles de 12 à 2 jours.

Le second lot fut tratié avec le vaccin phéniqué vivant de virulence croissante à 5 % phénolé au centième, 2 cc. chaque jour, selon la formule suivante, où les chiffres représentent le nombre de jours de contact à 20 - 22° :

1re Série de traitement : 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2.
2e Série : 8, 7, 6, 5, 4, 3, 3, 2.
3e Série : 7, 6, 5, 4, 3, 3, 2, 2,.

Enfin, le troisième lot bénéficia du vaccin Fermi original mort, préparé depuis un mois ; 2 cc. par jour.

Excepté un lapin de ce dernier lot qui mourut d'affection intercurrente, les 14 survivants ne montrèrent aucune différence pouvant plaider pour la prétendue toxicité du vaccin phéniqué.

Ils furent tous inoculés sous la dure-mère, 15 jours après la fin de la vaccination, avec le virus fixe de l'Institut de Rome.

Les 5 lapins Pasteur contractèrent une rage à forme paralytique, avec période d'incubation à peine allongée.

Le vaccin phénique à virulence croissante protégea 4 lapins sur 5.

Le vaccin Fermi mort en sauva 2 sur 4.

Trois jours avant de pratiquer l'infection sous-durale, on avait retiré quelques centimètres cubes de sang à deux lapins de chaque groupe. Avec les sérums obtenus, Puntoni prépara respectivement, par la même méthode, des émulsions centésimales du même virus fixe en présence de concentrations variées de chacun des sérums : 1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/200, 1/500, 1/1.000, 1/2.000 et 1/5.000.

Les émulsions furent maintenues pendant 15 heures à 21°, et injectées à la dose uniforme de 0, 20 cc. par voie intra-cérébrale, à des cobayes.

Le sérum d'un des lapins Pasteur inactiva le virus centésimal à la concentration de 1/50 et non à celle de 1/100; le sérum de l'autre lapin, à 1/100, mais non à 1/200.

Les sérums des deux lapins Fermi protégèrent le cobaye à la concentration minima de 1/500. (Il est à noter que l'un des deux lapins mourut ensuite à l'inoculation sous-durale, tandis que l'autre résista).

Les sérums des 2 lapins qui reçurent des émulsions à virulences croissantes, protégèrent les cobayes au taux de 1/1.000.

Ce fut sur la foi de cette expérience et de quelques autres confirmant ces résultats que fut décidé en 1920, à l'Institut de Rome, l'emploi du vaccin Puntoni à virulence croissante.

Du point de vue expérimental, ces travaux prouvent, tant pour l'action immunisante locale qu'humorale, une supériorité manifeste des vaccins phéniqués sur les moelles desséchées, et une légère supériorité de la méthode Puntoni sur le vaccin original Fermi. Du moins, comme le fait remarquer ce dernier auteur (15), sur le vaccin Fermi mort et vieilli de un mois.

Ces expériences demanderaient à être reprises avec le vaccin Fermi fraîchement préparé de 1 à 8-10 jours, tel qu'il est ordinairement employé à Sassari, pour les cures à l'Institut.

En effet, de l'aveu même de Fermi, si son vaccin mort répond pleinement aux exigences des cures à domicile, où, par force majeure, il peut seul être employé, le vaccin frais et vivant serait légèrement plus efficace que le vaccin mort.

4° *Expériences de Mulas.* — Influence de la température. Comparaison des vaccins Semple et Fermi.

En 1935, à Sassari, Mulas fit les expériences suivantes (48) en se bornant à démontrer l'effet nuisible qu'introduit l'action du chauffage à 37° employé par les rabiologues anglais.

Tous les lapins furent préalablement infectés par 0 cc. 25 de virus de Sassari, donnant la rage dans 100 % des cas par voie sous-cutanée chez les témoins. Tous furent traités pendant 15 jours.

A. — Dix-huit lapins reçurent du vaccin à 5 %, phéniqué à 1 %, conservé un jour à 37°.

Sur ce nombre, quatre lapins furent vaccinés un jour après l'infection et reçurent quotidiennement 2 injections de 2 cc.

Un survécut, et trois contractèrent la rage avec une période d'incubation variant de 16 à 24 jours.
Huit lapins vaccinés identiquement, mais trois jours après l'infection, contractèrent tous la rage de 11 à 30 jours après le début du traitement.

Trois lapins, vaccinés à partir du 3e jour, mais n'ayant reçu que 2 injections de 1 cc. par jour, périrent de rage du 20e au 27e jour.

Les trois derniers, pour lequels le début de la vaccination n'eut lieu que 5 jours après l'infection, et ayant reçu une seule injection quotidienne de 2 cc., périrent de rage le 15e jour.

B. — Vingt lapins furent traités par le vaccin Fermi original, à 5 %, phéniqué au centième, conservé 24 heures à 20°. Deux étant morts de maladie intercurrente non-rabique, ce groupe se trouve ramené à dix-huit animaux, comme le précédent.

Trois lapins traités 1 jour après l'infection et ayant reçu 2 injections journalières de 2 cc., survécurent tous.

Trois furent traités avec un retard de 3 jours, selon le même protocole, un mourut de rage le 37e jour et deux furent préservés.

Trois lapins furent traités avec le même retard, mais par une injection seulement de 2 cc.; les trois moururent de rage au 15e jour.

Trois lapins furent également traités 3 jours après l'inoculation infectante, mais par 2 injections de 1 cc.; un mourut de rage 10 jours après le début du traitement, et 2 furent protégés.

Trois autres lapins furent traités, toujours avec le même retard, par une seule injection de 2 cc.; un périt de rage le 17e jour, et les deux autres furent sauvés.

Enfin, les trois derniers furent traités à partir du 5e jour par une seule injection quotidienne de 2 cc.; deux contractèrent la rage après 16 et 18 jours, et un fut sauvé.

Parmi huit lapins infectés et non traités, à titre de témoins, tous moururent de rage, six après 11 jours, deux après 14 jours.

Si l'on résume cette expérience, on voit que les lapins traités échappent à la rage dans les proportions suivantes:

| DÉBUT DU TRAITEMENT APRÈS L'INJECTION | LAPINS SURVIVANTS APRÈS TRAITEMENT PAR LE VACCIN DE SEMPLE | PAR LE VACCIN DE FERMI |
|---|---|---|
| 1 jour ..... | 1 sur 4 | 3 sur 3 |
| 3 jours ..... | 0 sur 11 | 6 sur 12 |
| 5 jours ..... | 0 sur 3 | 1 sur 3 |
| Total.... | 1 sur 18 | 10 sur 18 |

Dans ces expériences, la modification de Semple à la méthode originale de Fermi a donc réduit des 9/10 la proportion des lapins protégés contre l'infection rabique.

5° *Expérienves de P. Lépine et de Mlle Sautter.* — Comparaison entre les moelles desséchées et les vaccins phéniqués.

Ces auteurs ont procédé à d'importantes expériences (36) poursuivies du mois de mai 1935 à février 1937.

L'animal choisi a été le lapin. Le traitement, uniforme, de 15 jours, à raison d'une injection quotidienne de 2 cc. par voie sous-cutanée, quel que soit le vaccin envisagé. La souche vaccinante a été, dans tous les cas, le virus fixe de l'Institut Pasteur de Paris. Les vaccins étudiés furent : d'une part, celui préparé avec des moelles desséchées de 4, 3 et 2 jours, selon la modalité Pasteur - Calmette ;

d'autre part, des vaccins phéniqués, qui ont varié dans leur concentration et le procédé de préparation. Le vaccin pris pour type fut celui de Fermi original. Des essais comparatifs ont été effectués avec des vaccins phéniqués à 2 ou 3 %, et des vaccins atténués à 37° pendant 24 heures, selon la modification Semple.

Enfin, dans un certain nombre d'expériences, à titre de comparaison, il a été essayé un vaccin à 5 % de substance nerveuse, formolé à 1,5 pour mille.

L'infection a été pratiquée par inoculation dans les muscles de la nuque de 0 cc. 5 d'une émulsion centésimale d'une même souche de rage de rues, sauf dans quelques cas où le traitement a précédé l'infection. Celle-ci a alors été réalisée avec le virus fixe, soit par voie intra-cérébrale directe, soit par voie intra-oculaire, dans la chambre antérieure de l'œil. Le mode d'épreuve, en raison de la virulence élevée du virus fixe et de la gravité de l'infection par voie cérébrale, a été le suivant.

48 heures avant la date choisie pour l'épreuve, l'animal est saigné de façon à recueillir quelques centimètres cubes de sérum dont 0,5 cc. sont ajoutés à une quantité égale d'émulsion centésimale de virus fixe, laissés en contact quelques heures à l'étuve à 37°, puis jusqu'au lendemain à la glacière. L'animal éprouvé reçoit 0 cc. 20 du mélange par voie intra-cérébrale.

*Premier groupe d'expériences.* — Protection antirabique conférée au lapin par le vaccin Pasteur et les vaccins phéniqués.

Voici le détail de l'une de ces expériences:

Le 23 octobre 1935, dix-sept lapins, inoculés avec le virus de rues, sont répartis en 3 lots:

Le premier comprend cinq lapins témoins. Ils meurent de rage en 18 à 20 jours. Dans tous les cas, l'expression « mort de rage » signifie mort avec symptomatologie typique, cultures de l'encéphale et du sang stériles sur milieux usuels, examen histologique du névraxe montrant des lésions typiques de rage, avec présence de corps de Négri s'il s'agit d'une souche de virus de rues.

Le deuxième lot est constitué par six lapins traités avec les moelles Pasteur. Sur trois dont le traitement a débuté 24 heures après l'infection, deux meurent de rage le 18e jour; l'autre résiste.

Des trois autres, vaccinés après un retard de 72 heures, deux meurent de rage le 23e jour; un est protégé.

Le troisième lot reçoit du vaccin Fermi original, à 5 %, phéniqué à 1 %, maintenu 24 heures à 20 - 22° C.

Sur trois lapins vaccinés avec un retard d'un jour, un meurt le 8e jour d'affection intercurrente, un meurt de rage le 18e jour, le dernier résiste.

Trois autres lapins traités 72 heures après l'infection survivent tous.

Dans cette expérience, la survie a donc été de deux lapins sur six avec le traitement classique, de quatre sur cinq avec le vaccin Fermi.

Le paradoxe apparent des lapins traités après un retard de 72 heures résistant mieux qu'après 24 heures, tient à ce que les animaux des groupes traités un jour après l'infection, étaient de poids plus faible que celui de ceux qui furent traités avec un retard de 3 jours. Mais ils étaient répartis de façon parallèle dans chaque méthode.

Si l'on envisage les résultats globaux de toutes les expériences de cet ordre, voici les chiffres obtenus:

Sur quarante lapins vaccinés par les moelles desséchées, ayant subi le traitement après l'infection, ou éprouvés après une série vaccinale complète, quatorze ont résisté et vingt-six sont morts de rage, soit 35 % comme taux de protection efficace.

Dans les mêmes conditions, cinquante-deux lapins traités par des vaccins phéniqués de concentrations diverses (2, 3 et 5 %), et atténués à différentes températures (20 et 37° C.), ont donné trente-deux survies et vingt décès, soit 61,7 % de protection.

Donc, « les chiffres globaux obtenus font apparaître une evidente supériorité du vaccin phéniqué sur le vaccin préparé à partir des moelles desséchées de 2, 3 et 4 jours. » Mais ce chiffre de protection s'améliore encore si on limite, parmi les vaccins phéniqués, les séries relatives aux préparations qui se sont avérées les plus efficaces, c'est-à-dire avec le vaccin original de Fermi. Les expérimentateurs ont obtenu, sur trente-six lapins éprouvés, vingt-huit survies contre huit décès, soit 77,7 % de protection efficace.

Seize lapins, traités avec le vaccin formolé, à titre de comparaison, ont donné neuf survies et sept décès, soit 56,2 % de protection. Enfin, lorsque les lapins vaccinés ont subi l'épreuve la plus sévère de l'inoculation intra-cérébrale du virus fixe non neutralisé, le nombre des survivants a été de :

1 sur 7 avec les moelles desséchées;
4 sur 6 avec les vaccins phéniqués;
0 sur 4 avec le vaccin formolé.

Lépine et M^lle^ Sautter concluent : « Les meilleurs vaccins phéniqués permettent de protéger plus du double des lapins infectés dans les mêmes conditions, mais traités par la méthode des moelles desséchées. »

*Deuxième groupe d'expériences.* — Influence du taux de matière cérébrale dans le vaccin phéniqué.

Le 9 mai 1936, les expérimentateurs inoculent avec la même souche de virus de rues vingt lapins groupés en séries identiques. Quatre témoins meurent de rage du seizième au vingt-quatrième jour. Les autres sont traités au bout de 48 heures.

Sur quatre qui reçoivent des moelles desséchées, deux meurent de rage, en 17 et 22 jours; deux résistent.

Sur quatre traités par du vaccin phéniqué à 3 % atténué à 20° C., deux meurent de rage en 16 et 17 jours; deux survivent.

De quatre lapins qui reçoivent du vaccin phéniqué à 5 %, atténué à 37° (méthode de Semple), un meurt de rage après 26 jours, trois résistent.

Sur les quatre lapins traités par du vaccin formolé, un meurt de rage en 16 jours; trois sont protégés.

Donc, le pourcentage de protection a été de deux lapins sur quatre avec les moelles desséchées, comme par le vaccin phéniqué à 3 % de substance nerveuse. Tandis qu'il a été de 3 sur 4 pour le vaccin phéniqué à 5 % atténué à 37°, et pour le vaccin formolé, eux-mêmes donnant des résultats globaux inférieurs à ceux obtenus avec le vaccin Fermi original, à 5 %, atténué à 20° C.

« L'essai de vaccins contenant une proportion de matière cérébrale supérieure à 5 % ayant donné lieu à des phénomènes d'induration locale, le taux de 5 % paraît donc bien représenter la concentration optima à adopter pour les vaccins phéniqués. »

*Troisième groupe d'expériences.* — Influence de la température d'atténuation sur les vaccins phéniqués.

Dans les expériences de Lépine et de Mlle Sautter, l'influence de la température d'atténuation ne ressort pas d'une manière aussi évidente que celle de la concentration en substance nerveuse.

Dans un certain nombre d'expériences, les résultats ont été presque identiques avec le vaccin phéniqué, concentré à 5 %, atténué à 20 ou 37°.

Ce n'est que par l'examen des résultats globaux que l'on note une supériorité en faveur de l'atténuation à 20° C. : 77,7 % de protection efficace contre 71,2 %.

Mais, dans tous les cas où les résultats ont été sensiblement égaux, il s'agissait de vaccins fraîchement préparés. Si l'on envisage des vaccins conservés depuis plus de trente jours, les différences deviennent plus nettes. Lépine déclare : « Comme nos expériences ont souligné d'une manière frappante l'innocuité qui a été constante, du vaccin atténué à 20° (absence de tout accident paralytique ou de transmission de virus fixe), que l'ensemble des résultats fait apparaître une différence en faveur de ce dernier mode d'atténuation, et que celui-ci semble bien devoir être *a priori* moins délétère pour le virus atténué qu'une température plus élevée, il nous paraît recommandable d'adopter la température d'atténuation de 20 - 21° de préférence à celle de 37°, pour la préparation du vaccin phéniqué. »

*Quatrième groupe d'expériences.* — Influence de la durée de conservation sur l'efficacité du vaccin phéniqué.

Les expérimentateurs conservent le vaccin à la glacière, à + 5° C.

Le 8 février 1936, ils infectent dix-huit lapins, dont quatre témoins qui meurent de rage en 18 à 20 jours.

Les autres, traités après un retard de 48 heures, sont répartis en plusieurs groupes.

Le premier comprend quatre lapins qui reçoivent des moelles desséchées : un résiste; les trois autres meurent de rage en 30 à 32 jours.

Le second lot reçoit du vaccin Fermi, atténué à 20°, vieux de vingt-cinq jours, sur quatre lapins traités: trois résistent, l'autre meurt le 9e jour, avec présence de lésions histologiques de rage et passage positif.

Le troisième lot est traité par du vaccin phéniqué concentré à 5 %, atténué à 37°, également vieux de 25 jours. Sur trois lapins vaccinés: deux résistent, l'autre meurt de rage en 22 jours.

Les animaux ayant résisté sont éprouvés 131 jours après l'infection par injection intra-cérébrale du mélange virus fixe-sérum.

Le lapin traité par les moelles et l'un des survivants du vaccin Semple succombent le 10e jour.

Le second survivant de la méthode d'atténuation à 37°, et les trois lapins traités avec succès par le vaccin Fermi résistent.

La température optima d'atténuation semble donc bien être de 20°.

L'ensemble des essais a montré :

*a*) Que les vaccins phéniqués conservés trois mois à la glacière conservent une part importante de leur pouvoir immunisant. Taux de protection : 66 %.

*b*) Que les vaccins conservés depuis six mois à la glacière sont encore efficaces, mais présentent un pouvoir vaccinant diminué par rapport aux vaccins précédents.

c) On n'observe pas de différences notables pour les vaccins ayant moins de deux mois de conservation. Le Professeur Lépine pense qu'on peut fixer à cette date la durée minima de conservation à la glacière des vaccins phéniqués.

Les expérimentateurs concluent: « Le vaccin antirabique le plus efficace parmi ceux essayés dans les vaccinations précitées est, par conséquent, un vaccin préparé selon la formule de Fermi, en émulsionnant au taux de 5 % les cerveaux de lapins rabiques, virus fixe, dans de l'eau physiologique phéniquée à 1 %, utilisable après 24 heures d'atténuation à 20 - 21° C., et pouvant être conservé à la glacière pendant 2 mois sans diminution notable de son efficacité. »

6° *Emploi de l'acide phénique dans le diagnostic expérimental de la rage.*

La preuve biologique de rage, quand les animaux mordeurs arrivent aux Instituts en état de putréfaction avancée, est particulièrement difficile à établir. Les animaux de laboratoire inoculés sous la dure-mère meurent en quelques jours de méningite ou de septicémie.

L'acide phénique peut alors être d'un précieux secours; il libère ce matériel avarié des microbes de putréfaction, et respecte le virus rabique.

Mais, pour être obtenus, ces résultats demandent des conditions satisfaisantes de température et de durée, ni trop élevées pour ne pas tuer le virus, ni trop faibles si l'on ne veut avoir une émulsion septique.

Galtier (33) et Koch (34), à Berlin, conseillent d'émulsionner le cerveau putréfié dans de l'acide phénique à 1 %, et

de maintenir le mélange 24 heures à la glacière avant de procéder à l'épreuve. Puntoni (87) préfère employer la concentration à 0,5 %, maintenue 24 heures à 20° C. Ainsi, il obtient une destruction moins complète des microbes de putréfaction, mais, par contre, la certitude de ne pas atténuer le virus rabique au point de le rendre inactif par voie sous-durale.

## CHAPITRE III

## RESULTATS DES DIFFERENTS INSTITUTS EMPLOYANT LES VACCINS PHENIQUES.

### I. — *Considérations préliminaires.*

Dans ce chapitre, on étudiera séparément les résultats des Instituts italiens, où la méthode des vaccins phéniqués a pris naissance, et en particulier les statistiques des Instituts employant les deux méthodes italiennes par excellence, la méthode Fermi originale et le procédé de Puntoni.

Les résultats des principaux Instituts qui emploient les autres méthodes de vaccination phéniquée, ne sauraient être intéressants que s'ils portent sur un grand nombre de cas.

En effet, en dehors de la méthode de traitement, nombre d'autres facteurs locaux influant sur le sort des mordus : virulence variable du virus de rues, espèce de l'animal mordeur, catégorie de la morsure, interposition plus ou moins fréquente de vêtements, précocité du traitement, varient avec les divers Instituts, suivant leur situation et la nature des patients. Seuls, des chiffres d'ensemble pour les différentes méthodes en usage peuvent être comparés avec fruit.

Mais les statistiques elles-mêmes ne sont pas exemptes de critiques.

L'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations a confié à M. McKendrick, ex-directeur de l'Institut de Kasauli, le soin de réunir chaque année les résultats des divers Instituts mondiaux. Ces statistiques, établies par le

même auteur, selon une technique toujours identique, paraissent les plus aptes à réduire au minimum les erreurs d'interprétation. C'est à elles qu'on fera appel dans un but de comparaison entre la méthode Pasteur et les vaccins phéniqués.

### II. — *Résultats des Instituts employant la vaccination Fermi originale.*

Le vaccin Fermi original fut inauguré à Sassari, où l'auteur de la méthode l'employa de 1906 à 1909 avec une mortalité globale de 0,20 %.

A l'Institut de Chicago, entre 1910 et 1916, on vaccina 2.532 personnes avec mortalité nulle ([40]).

En U.R.S.S. ([46], p. 680), une dizaine d'Instituts adoptèrent la méthode dès 1927. De cette date à 1932 inclus, on y traita 43.457 personnes mordues avec une mortalité globale de 0,19 %.

L'Institut de Salonique se rallia au vaccin Fermi en 1928. Dans les 3 années qui suivrent, le nombre total des personnes traitées fut de 2.982, avec 6 insuccès, soit 0,20 % de mortalité, et deux cas de paralysies post-vaccinales, dont un fut mortel.

A Kosice (Tchécoslovaquie), de 1929 à 1933, on administra le vaccin à 2.190 personnes avec 6 décès, soit une proportion de 0,27, de mortalité sans aucun cas de paralysie.

Le vaccin Fermi fut enfin adopté à Gênes en 1930 et dans l'Institut Français de Brazzaville en 1932. Mais le nombre des personnes traitées annuellement dans ces deux Instituts est trop faible (46 en 4 ans à Gênes, 6 en 1932 à Brazzaville) pour qu'on en fasse état.

### III. — *Résultats des Instituts employant le procédé Puntoni.*

Le procédé Puntoni est utilisé uniquement par des Instituts italiens.

A l'Institut de Rome, où Puntoni (66) inaugura son vaccin, de 1920 à 1925, furent traités 5.036 mordus avec un insuccès vrai et sept pseudo-insuccès, soit une mortalité totale de 0,16 %. Mais à la même époque, Puntoni employait dans les dispensaires d'Arezzo, Aquila, Lecce, Livorno, Macerata, Perugia, San Benedetto del Tronto, Suzzara, Teramo, dépendant de l'Institut de Rome, un vaccin type Fermi, concentré à 6 %, phéniqué ou centième, maintenu à la température de 20° pendant 24 heures. Avec ce vaccin, utilisé mort, une dizaine de jours au moins après sa préparation, il traita dans les années 1923 à 1925 un total de 1.274 personnes, avec 2 décès, soit une mortalité globale de 0,16 %, exactement comme avec son procédé qui utilise des vaccins de virulence croissante. Le même Institut avait enregistré, entre les années 1889 et 1902, par l'emploi de la méthode pasteurienne, une mortalité globale de 1,08 %. De 1928 à 1933 inclus, Puntoni traita à Rome 1.411 malades avec 3 décès : mortalité 0,21 %.

Le procédé du vaccin à virulence croissante fut adopté à peu près par tous les Instituts italiens : à Ancône et à Turin en 1929 ; à Pise en 1930 ; à Padoue et à Catane en 1931.

En 1933, on avait traité à Turin 340 malades sans aucun décès; à Ancône, 112, avec un insuccès, et à Catane, 318, avec également un insuccès.

En thérapeutique humaine, la modification Puntoni ne semble donc pas avoir une efficacité supérieure au vaccin original Fermi. Mais le nombre des traités est encore trop faible pour porter un jugement.

Aucun cas de paralysie n'a été signalé dans l'emploi du vaccin Puntoni.

### IV. — *Résultats des différents Instituts.*

Les statistiques d'ensemble des différents Instituts seront étudiées par année, d'après les documents de la Société des Nations, rassemblés par le lieut.-col. McKendrick. Il s'agit surtout de comparer l'efficacité des méthodes pastoriennes et des vaccins phéniqués. Ceux-ci, les mèthodes de Fermi originale et de Puntoni mises à part, sont représentés presque uniquement par les vaccins de Semple chauffés à 37° avec des teneurs variables en substance nerveuse.

Parmi les personnes traitées, le groupe des non-Européens est exposé à un risque beaucoup plus grand que les Européens, le taux de mortalité rabique des deux groupes étant dans le rapport de 4, 5 à 1, comme il ressort de l'ensemble des statistiques ci-après portant sur 6 années. Il est donc logique de séparer, pour un même Institut, les résultats afférents à ces deux catégories humaines. Cette différence s'explique par le fait que le groupe des non-Européens est en général mordu d'une façon plus grave, souvent sur la peau nue, le début du traitement est plus tardif, et l'animal mordeur est plus fréquemment reconnu enragé.

McKendrick (43) suggère que des influences ethniques pourraient également agir dans le sens d'une réceptivité plus grande vis-à-vis de la rage.

A) *Année* 1928 (42) :

Sur un total de 31.656 traités, 2.318 subirent la vaccination par les moelles desséchées avec 17 décès, soit 0,73 % de mortalité et 17.538 reçurent des vaccins phéniqués avec 119 insuccès, soit un pourcentage de mortalité de 0,68 %.

Si on fait la différenciation entre Européens et non-Européens, on trouve :

Européens, moelles desséchées : 1.334; mort. %: 0,52.
Européens, vaccins phéniqués : 3.458; mort. %: 0,06.
Non-Européens, moelles dess.: 984; mort. %: 1,02.
Non-Européens, vaccins phéniqués: 14.080; mort. %: 0,83.

On a observé 5 paralysies avec les moelles desséchées, soit une sur 464 traités, et une sur 17.538 avec les vaccins phéniqués.

b) *Année* 1929 (43):

L'Institut de Varsovie signale, en 1927, que sur 399 mordus traités par des moelles desséchées de 1 à 4 jours, il y eut trois cas de rage et un cas de paralysie post-vaccinale; il adopta alors le procédé Semple. Par cette méthode, employée en 1928 et 1929, il ne s'est produit qu'un seul décès sur 383 traités, et aucun cas de paralysie.

Les statistiques de 1929 portant sur 69.707 individus traités, dont :

10.604 avec des moelles desséchées, mortalité %: 0,45,
et 31.037 avec des vaccins phéniqués, tués, mortalité %: 0,80.

La mortalité globale semble donc *a priori* être nettement supérieure par les vaccins phéniqués. Mais le pourcentage d'Européens traités était de 52,7 pour la méthode pasteurienne, contre 11,9 pour la méthode des vaccins phéniqués.

D'autre part, la statistique relative aux caractères de la morsure indique 16,3 % de morsures profondes pour les moelles desséchées, et 47,6 % pour les vaccins phéniqués. Enfin, le pourcentage des individus mordus sur la peau nue est de 68,1 avec les moelles desséchées contre 84,4 avec les vaccins phéniqués. Tous ces facteurs expliquent aisément la différence de mortalité globale existant entre les deux méthodes.

Les statistiques suivant les catégories donnent :

| MÉTHODES | EUROPÉENS | | | NON-EUROPÉENS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traités | Décès | Mort. o/o | Traités | Décès | Mort. o/o |
| Moelles dess. .. | 5.588 | 7 | 0,13 | 5.016 | 41 | 0,82 |
| Vacc. phén. tués | 3.680 | 5 | 0,14 | 27.357 | 243 | 0,89 |

McKendrick a donné une statistique spéciale pour les Instituts n'ayant traité que des Européens. Elle est établie suivant les catégories : A (chien mordeur reconnu enragé expérimentalement); B (chien mordeur reconnu rabique cliniquement); et C (chien mordeur suspect de rage).

| MÉTHODES | Catégories A et B | | | Catégorie C | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traités | Décès | Mort. o/o | Traités | Décès | Mort. o/o |
| Moelles dess. ... | 614 | 3 | 0,49 | 689 | 1 | 0,15 |
| Vacc. phén. tués. | 331 | 1 | 0,30 | 658 | 1 | 0,15 |

Quant aux paralysies post-vaccinales, on en signale 6 dont 2 avec les moelles desséchées (proportion 1 sur 5.302) et 1 sur 31.037 avec les vaccins Semple. Les trois autres se rapportent à d'autres méthodes de traitement.

c) *Année* 1930 (44) :

L'Institut du Caire signale qu'en 1929, à la suite de 4 accidents paralytiques mortels, la méthode d'Högyes a été abandonnée pour le procédé Semple.

Le rapport concerne un total de 69.541 traités, dont 20.829 par les moelles desséchées, avec une mortalité globale de 0,40 %, et 11.336 par les vaccins phéniqués tués (Semple), avec un pourcentage d'insuccès de 0,39.

Dans ce rapport, les résultats des Instituts des Indes britanniques n'ont pas été mentionnés, ce qui explique le nombre relativement faible de personnes traitées par les vaccins phéniqués.

Dans les deux méthodes envisagées, la mortalité globale a été respectivement :

Pour les Européens, de 0,18 % avec les moelles desséchées 0,084 avec les vaccins phéniqués;

Pour les Non-Européens, 0,71 et 0,93 %.

Suivant la catégorie de l'animal mordeur, le pourcentage de mortalité a été de :

| MÉTHODES | Catégories A | B | C | D (animal reconnu sain) |
|---|---|---|---|---|
| Moelles dess. ..... | 0,77 | 0,51 | 0,39 | 0,09 |
| Vacc. phén. tués.... | 0,80 | 0,42 | 0,37 | 0,11 |

Quant aux accidents paralytiques, sur 19 cas signalés, 10 sont afférents aux moelles, soit un sur 2,083, et 3 aux vaccins phéniqués, soit une proportion de 1 sur 3,779.

d) *Année* 1931 (45) :

Alors que dans la statistique de 1930, 19 Instituts employaient la méthode des moelles pasteuriennes et 12 celle des vaccins phéniqués tués, dans les données afférentes à 1931, 20 Instituts utilisent la méthode Pasteur et 23 celle des vaccins phéniqués, presque uniquement le procédé de Semple.

Sur 119.433 individus traités :

16.328 bénéficièrent de la méthode des moelles, avec une mortalité globale de 0,35 %;

62.102 reçurent des vaccins phéniqués tués, dont 0,74 % de mortalité.

Mais 62,5 % des traités de la première méthode étaient des Européens, tandis qu'on en comptait seulement 10,3 % dans la seconde, ce qui explique un taux de mortalité relativement élevé.

Quant à la différenciation par races:

| MÉTHODES | EUROPÉENS | | | NON-EUROPÉENS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traités | Décès | Mort. % | Traités | Décès | Mort. % |
| Moelles dess. . . | 10.213 | 18 | 0,18 | 6.115 | 39 | 0,64 |
| Vacc. phén. tués | 6.080 | 10 | 0,17 | 53.082 | 449 | 0,85 |

Le pourcentage des morsures profondes chez les non-Européens fut de 21,6 pour la méthode des moelles, 54,8 pour la méthode des vaccins phéniqués. On a noté 4 paralysies post-vaccinales avec les moelles, soit 1 sur 4.082 cas, et 5 avec les vaccins phéniqués, soit 1 sur 12.420.

E) *Année* 1932 (46):

Sur un total de 115.859 mordus, 13.574 ont reçu des moelles desséchées et 51.671 des vaccins phéniqués tués, méthode Semple, sauf à l'Institut de Lwow qui emploie le procédé Mullford.

Le pourcentage de mortalité globale est de :

0,27 avec la première méthode;

0,55 avec la seconde.

Si l'on fait abstraction de 1.690 sujets traités à Jérusalem par les vaccins Semple sans que la race soit spécifiée, le pourcentage des Européens a été de 56,1 pour la méthode des moelles et de 15,6 pour celle des vaccins phéniqués.

Les taux de mortalité selon la race sont :

Chez les Européens : de 0,12 % pour les méthodes pasteuriennes; 0,11 pour les vaccins phéniqués. pasteuriennes; de 0,65 pour les vaccins phéniqués.

pastoriennes; de 0,65 pour les vaccins phéniqués.

Mais le pourcentage de morsures profondes a été de 20,5 pour les moelles desséchées contre 51,5 pour les vaccins phéniqués tués. Celui des morsures sur la peau nue a été respectivement de 69,9 contre 80,5.

Si on précise dans ce sens les statistiques, on trouve:

| | Européens | Non-Européens |
|---|---|---|
| Mortalité % dans le cas de morsures sur la peau nue : | | |
| Moelles dess. ..... | 0,22 | 1,04 |
| Vacc, phén. tués ..... | 0,16 | 0,88 |
| Mortalité % dans le cas de morsures à travers vêtements : | | |
| Moelles dess. ..... | 0,020 | 0,32 |
| Vacc. phén. tués ..... | 0,020 | 0,20 |

Enfin, sur 22 cas de paralysies observés, 3 ont été constatés après traitement par les moelles, soit 1 sur 4.524, et 7 après emploi des vaccins phéniqués tués, soit 1 sur 7.381.

F) *Année* 1933 (47):

Sur un nombre total de 118.062 traités, dans 24 Instituts, 14.747 reçurent des moelles desséchées et 59.804 des vaccins phéniqués tués, méthode Semple (et Mullford à Lwow).

La mortalité globale a été de :

0,39 avec la première méthode;
0,42 avec la seconde.

Le pourcentage des Européens traités a été respectivement de 49,5 et 12,9.

Si l'on fait la différenciation des races, on trouve :

| MÉTHODES | EUROPÉENS | | | NON-EUROPÉENS | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Traités | Décès | Mort ‰ | Traités | Décès | Mort. ‰ |
| Moelles dess. ... | 7.309 | 10 | 0,14 | 7.438 | 48 | 0,65 |
| Vacc. phén. tués | 6.757 | 20 | 0,30 | 45.702 | 239 | 0,52 |

Le pourcentage des morsures profondes a été de 24,5 avec les moelles et 47,8 avec les vaccins phéniqués. Quant

aux accidents paralytiques, on en a noté 21, dont 2 avec les moelles, soit 1 sur 7.374, et 6 avec les vaccins phéniqués tués, soit 1 sur 9.968.

g) *Résultats globaux des statistiques afférentes aux six années* 1928-1933 (47) :

Le nombre total des sujets traités est de 524.258, dont 78.400 avec une mortalité de 0,38 %, traités par les moelles desséchées, et 233.488 avec une moralité de 0,61 % par les vaccins phéniqués tués.

Le pourcentage des Européens a été de 54,4 pour la première méthode, de 15,5 pour la seconde.

La mortalité par race a été de :

| | Européens | Non-Européens |
|---|---|---|
| Moelles des. ..... | 0,16 | 0,66 |
| Vacc. phén. tués ..... | 0,15 | 0,73 |

Il ressort des chiffres globaux que la mortalité est 4,5 fois plus élevée parmi les non-Européens que parmi les Européens.

Les paralysies post-vaccinales se sont rencontrées dans les proportions globales de 1 sur 3.015 traités avec la méthode des moelles desséchées et de 1 sur 10.152 avec les vaccins phéniques tués.

## V. — *Résumé*

Il ressort de ce chapitre :

*a*) Que les statistiques démontrent magistralement la parfaite efficacité des vaccins phéniqués tués dans la cure anti-rabique. Leurs résultats sont superposables à ceux donnés par les moelles desséchées pasteuriennes.

McKendrick ([46], p. 678) concluait : « On ne décèle aucun indice qui indique une différence entre les résultats du traitement par les vaccins vivants et les vaccins tués. »

*b*) Que l'emploi des vaccins phéniqués réduit dans la proportion de 66 % les cas de paralysies post-vaccinales.

*c*) Quant à l'efficacité relative des divers vaccins phéniqués, il serait prématuré de comparer les résultats des méthodes Fermi et Puntoni, qui s'adressent presque uniquement à des Européens, avec les résultats du vaccin Semple dont les conditions d'application sont très différentes.

*d*) Enfin, dans son application chez l'homme, la méthode Puntoni n'a pas affirmé sur le vaccin Fermi original une efficacité nettement supérieure, qui, seule, pourrait justifier la complication de la méthode et l'abandon du principe de vaccination à domicile.

## CHAPITRE IV

## AVANTAGES DE LA METHODE DES VACCINS PHENIQUES.

On ne reviendra pas ici sur l'efficacité de la méthode de traitement par les vaccins phéniqués, qui donne une mortalité au moins aussi faible que celle des autres méthodes; mais il n'est pas sans utilité de faire ressortir quelques-uns de ses avantages.

1° *Innocuité:*

On doit l'enviager à l'égard du péril de rage de vaccination, d'une part, et des paralysies post-vaccinales, d'autre part.

L'innocuité, quant au danger de contamination rabique, est établie par les résultats des différents Instituts corroborés par tous les travaux expérimentaux. Encore la question ne se pose-t-elle qu'avec les vaccins de Fermi fraîchement préparés et de Puntoni; les autres vaccins phéniqués, procédé de Semple en particulier, étant constitués de virus mort, ne peuvent être à cet égard que d'une innocuité absolue.

McKendrick ([40], p. 66), au Congrès International de la Rage de Paris, rapporte deux cas nets de rage de laboratoire observés à Kasauli pendant les années 1910 et 1911. Chaque année, deux ou trois cas étaient suspectés d'avoir été produits par le traitement. Depuis l'instauration du virus phéniqué en 1912, au détriment de la méthode de Högyes, antérieurement en usage, aucun cas de contamination rabique par le traitement n'a été signalé dans cet Institut.

En ce qui concerne les paralysies du traitement, les statistiques de McKendrick (47) ont souligné de façon éclatante la supériorité des vaccins phéniqués, comparativement aux autres méthodes.

Quant à la pathogénie de ces accidents paralytiques, question encore très controversée, l'innocuité presque absolue des vaccins phéniqués et des virus morts en général est un argument assez troublant. On conçoit bien mieux, en effet, que des antiseptiques agissent en tuant un virus qu'en neutralisant une toxine ou une cytotoxine.

Il est vrai qu'en admettant même cette hypothèse d'un virus, il pourrait s'agir aussi bien d'un virus neurotrope inoculé avec la moelle du lapin que du virus rabique fixe. Ces considérations dépassent le cadre de ce travail.

Quoi qu'il en soit, l'emploi des vaccins phéniqués a abaissé le pourcentage de paralysies (69, p. 100), à Kasauli, de 0,71 avec la méthode des dilutions, et de 0,97 avec les moelles desséchées, à 0,035 (méthode de Semple); à Lwow, de 1,16 à 0,43 (vaccin Mullford); à Varsovie, de 0,44 à 0; à Shanghaï, de 3,86 à 0 (méthode Semple).

2° *Atoxicité:*

La prétendue toxicité de l'acide phénique injecté avec les vaccins n'a jamais été vérifiée. La quantité et le dosage utilisés dans la pratique font que cet acide est absolument inoffensif (22). Sa tolérance parfaite a été observée par tous les expérimentateurs, en particulier Fermi, Puntoni (66), Remlinger (75) et le P. Lépine (36).

En thérapeutique humaine, comme le fait remarquer Remlinger (76), p. 630), même des néphritiques avérés ont pu, sans le moindre accident, être soumis au traitement par les moelles phéniquées.

3° *Stérilité:*

La stérilité du vaccin résulte de l'action antiseptique du phénol sur les microbes banaux qui pourraient accidentellement être introduits avec les moelles. D'où l'extrême rareté des accidents locaux, érythèmes infectieux, abcès et l'absence totale de phlegmons et septicémies post-vaccinaux, comme on en voit parfois avec les moelles desséchées (70).

Il est à noter la facilité avec laquelle on peut contrôler la stérilité du vaccin phéniqué avant de le mettre en usage.

4° *Conservation et possibilité de transport :*

C'est là une propriété capitale, l'avantage majeur des vaccins phéniques, qui est à l'origine de la décentralisation des vaccinations antirabiques.

Sa portée sociale est considérable. Le vaccin peut être adressé à des Dispensaires spéciaux placés dans tous les centres d'habitation de quelque importance, ou directement aux médecins praticiens (66, 71, 73). C'est ainsi que l'Institut de Rome fournit en vaccin phéniqué 30 dispensaires disséminés en province ; l'Institut de Leningrad, 25 services filiaux traitant chaque année plus de 2.000 mordus. Jérusalem envoie un vaccin Semple dans 30 centres secondaires. L'Institut du Caire approvisionne la haute Egypte et Khartoum en particulier.

A Lisbonne, Pereira da Silva expédie son vaccin dans tout le Portugal, en flacons de 150 cc. pour les dispensaires et en ampoules pour les praticiens.

Le mordu n'est plus contraint d'interrompre brusquement son activité pour un voyage pénible et coûteux vers un Institut antirabique.

Dans les régions aux communications difficiles, le vaccin arrivant plus aisément au mordu que le mordu au vaccin, il résulte une application plus précoce du traitement.

Enfin, Remlinger (77) a attiré dernièrement l'attention sur la question des « Resquilleurs du traitement antirabique. » Individus désireux de s'offrir un séjour dans une grande ville aux frais du propriétaire du chien ou de l'Etat, ou militaires voulant échapper à certaines corvées. Ils simulent la morsure par des procédés ingénieux ou se font mordre volontairement. Par l'emploi des vaccins phéniqués, cette catégorie de traités disparaîtrait d'elle-même. Il est inutile de souligner l'intérêt de la méthode en temps de guerre.

5° *Simplicité de préparation:*

Par l'élimination des degrés d'atténuation, la préparation des vaccins phéniqués devient extrêmement simple. Aucune installation spéciale n'est nécessaire.

D'autre part, le vaccin se conservant pendant un minimum de 2 mois, on ne le prépare que de temps à autre, sans être assujetti à la préparation des émulsions quotidiennes, voire bi-quotidiennes, qu'exigent les moelles desséchées.

6° *Rapidité de préparation:*

Les vaccins phéniqués sont prêts à l'usage 24 heures après atténuation à 20 ou 37° selon les méthodes.

Cette rapidité de préparation permet d'envisager l'élaboration d'autos-vaccins dans certains cas spéciaux.

7° *Utilisation de la totalité du névraxe. - Economie:*

Avec les vaccins phéniqués, on emploie la totalité de la substance nerveuse rabique, et spécialement la partie la plus active, l'encéphale, inutilisable par la méthode pasteurienne.

Grâce à cette particularité, jointe à la précédente, les Instituts utilisant les méthodes à l'acide phénique ne peuvent manquer de vaccin, au cas où une augmentation brusque dans le nombre des mordus viendrait à se produire.

Il est possible, d'ailleurs, d'employer de gros animaux, par exemple le chien, pour la préparation du vaccin.

8° *Simplicité du traitement :*

L'élimination des doses variables, le volume et la nature uniformes du vaccin injecté chaque jour permet de mettre le procédé dans les mains de tout praticien.

Cette simplicité du traitement permet, en outre, une cure uniforme, mais intensive, tant dans les cas graves ou bénins; cure aisément réalisable sous la conduite de tout médecin.

9° *Possibilité de traiter les animaux :*

La faculté de supporter de longs transports permet au vaccin phénique d'être employé au traitement des animaux d'élevage, les bovidés en particulier. L'impossibilité de les amener aux Instituts leur interdit la cure pasteurienne, exception faite pour les troupeaux non éloignés des centres de vaccination.

10° *Faible prix de revient de la vaccination:*

Cet avantage découle pour les Instituts du faible prix de l'acide phénique, en comparaison de la glycérine et de la potasse caustique, de la simplicité de préparation et de la conservation du vaccin, qui permet de ne pas le gaspiller sans craindre d'être démuni.

Pour les malades et les propriétaires des chiens, ou l'Etat lorsqu'il prend les traitements à sa charge, l'avantage pécuniaire des vaccins phéniqués résulte, d'une part, de leur faible prix d'achat; d'autre part, de la possibilité des traitements à domicile ou dans la ville immédiatement voisine.

Enfin, pour l'Etat, l'élimination des « resquilleurs » réalise une économie non négligeable.

11° *Injections peu douloureuses :*

En vertu de l'action anesthésiante du phénol, les injections sont moins douloureuses qu'avec les moelles desséchées, ce qui présente un intérêt particulier dans la cure des enfants et personnes pusillanimes.

## CONCLUSIONS

En 1887, Pasteur écrivait à Duclaux : « L'intérêt qu'offrirait la vaccination par des moelles non virulentes n'a pas besoin d'être signalé. Ce serait à la fois un fait scientifique de premier ordre et un progrès inappréciable de la méthode de prophylaxie de la rage. »

Depuis cette époque, la méthode pasteurienne de traitement de la rage a subi un certain nombre de modifications, qui furent des perfectionnements : emploi des moelles conservées à la glycérine, vaccins formolés, éthérisés ou phéniqués.

Les vaccins constitués par des émulsions de névraxe d'animaux morts de rage dûe au virus fixe, phéniquées à 1 % et conservées à 20° (Fermi) ou atténuées à 37° (Semple) paraissent présenter un certain nombre d'avantages sur la méthode pasteurienne primitive ou les méthodes dérivées. Pour une efficacité équivalente, leur innocuité et leur facilité d'emploi sont incontestables.

Le vaccin original de Fermi (1906) consiste en une émulsion, dans le sérum physiologique, d'encéphales rabiques, à la dose de 5 %, additionnée de 1 % d'acide phénique, utilisable après 24 heures de conservation à 20 - 21°. Depuis 1915, Fermi emploie un séro-vaccin composé de deux parties de vaccin phéniqué original et d'une partie de sérum antirabique de cheval.

Les vaccins de Semple sont obtenus de la même façon, mais il porte primitivement la dose de substance nerveuse rabique à 8 %, phéniquée à 1 %; mais atténuée par un sépour de 24 heures à 37° et diluée pour l'emploi, dans un volume égal de sérum physiologique.

Le vaccin de Puntoni est une émulsion analogue à celle de Fermi, à 6 %, conservée à 22°; mais le vaccin de Fermi restant virulent jusqu'au sixième jour, il modifie le mode de traitement en employant d'abord des vaccins de 10, 9, 8, 7, 6, etc., jours de préparation.

De l'étude expérimentale et de l'utilisation thérapeutique dans les Instituts antirabiques, il résulte que les vaccins phéniqués ont des avantages notables sur les méthodes pasteuriennes : Efficacité égale, diminution des deux tiers des paralysies après traitement, stérilité bactériologique du vaccin et diminution des accidents locaux, facilité de conservation (2 à 3 mois) et de transport, décentralisation des traitements antirabiques, traitements à domicile, traitement des animaux, simplicité et rapidité de préparation, économie d'animaux rabiques, simplicité du traitement mis à la portée de tous les médecins.

Si l'on doit faire un choix entre les divers vaccins phéniqués, il semble que la méthode originale de Fermi donne toutes garanties, l'efficacité de ce vaccin est plus prolongée que celle du vaccin de Semple (Lepine et Mlle Sautter), son emploi en doses quotidiennes semblables présente, sur le vaccin de Puntoni l'avantage de permettre les traitements à distance avec une grande simplicité.

Si la méthode des vaccins phéniqués prévalait en France, on pourrait envisager la décentralisation en deux temps: 1° par l'intermédiaire des Bureaux d'hygiène qui recevraient périodiquement les vaccins; 2° par les médecins spécialement éduqués à cet effet, pour les traitements à domicile ou au cabinet médical. Seule la question d'opportunité du traitement pourrait donner lieu à des réserves sur l'emploi de la méthode.

## SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine, ou recourir à mes soins, je les soignerai sans salaire, ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
*Le Doyen,*
Pierre MAURIAC.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président de thèse,*
E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 décembre 1937.
*Le Recteur de l'Académie,*
A. TERRACHER.

## BIBLIOGRAPHIE


1. Alivisatos. — *Deutsch. med. Woch.*, 1922, p. 750.

2. Babés. — *Traité de la rage*, Paris 1912.

3. Bouffard. — De la rage canine en A. O. F. *Bull. de la Soc. de Path. Exotique*, T. 14, p. 6, 1921.

4. Cornwall. — *The Idian Journal of Medical Research.* Vol. 6, n. 3, janvier 1919.

5. Cornwall et Beer. — *Ibid.*, Vol. 8, 1925.

6. Cumming. — *Journal of Infect. Dis.*, p. 33, 1914.

7. Cunningham et Malone. — *Indian Med. Res.*, Mémoirs, Mémoire n° 15. Calcutta 1930.

8. Cunningham, Malone et Craighead. — *Ibid.*, Mém. n° 26, 1933.

9. Fermi. — Studio sull' immunizzazione contro la rabbia. *Soc. Ital. d'Igiene*, p. 48, 1906.

10. — Comparaison entre le pouvoir immunisant et lyssicide du sérum antirabique des chiens traités avec mon vaccin, avec le vaccin Pasteur, avec le virus de rues et avec la substance nerveuse normale. *Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitol. u. Infekt.* Abt. I, Orig. Bd. 52, S. 583, 1909.

11. — Confronto fra il potere immunizzante e lissicida del siero antirabbico di cani trattati col mio vaccino, col vaccino Pasteur, col vaccino da virus di strada e con sostanza nervosa normale. *Arch. di Farmac. sperim.*, 1911.

12. — I vari metodi di cura antirabbica. *Annali d'Igiene*, Parte II, p. 9, 1915.

13. — L'influenza della quantità iniettata, della diluzione e della filtrazione sul potere antirabbico del siero e siero-vaccino antirabbico. *Arch. di Farmac. Sperim.*, 1916.

14. — Il nuovo metodo italiano per la cura rabbica. *Supplem. agli Annali d'Igiene*, p. 20, 1916.

15. — Sulla vaccinazione e sierovaccinazione antirabbica e sulla diagnosi biologica della rabbia per mezzo dell'acido fenico. *Annali d'Igiene*, n. 11, p. 802, 1923.

16. — *I metodi Fermi.* Milan 1924.

17. — I metodi antirabbici Pasteur, Fermi e Roux-Remlinger alla Conferenza Internazionale della Società delle Nazioni. *Riforma Medica*, p. 625, 1927.

18. — Die Antirabische Vakzination und Serovakzination Fermi. *Seuchenbekampfung* 4 : 102-III, 1927.

19. — Les méthodes antirabiques. *Presse Médicale*, 35, p. 1339, 2 nov. 1927.

20. — Beeintrachtigt die Erhitzung des karbolisierten Impfstoffes auf 37° C. während 24-72 Stunden die Wirksamkeitdesselben. *Ztschr. f. Immunitäteforsch. u. exper. therap.*, 59, p. 280, 1927.

21. — Tratamiento de la rabia por el metodo italiano de las vacunas fenicidas. Rectificacion al Professor Dr. José Sanarelli. *Semana Medica*, p. 805, 29 mars 1928.

22. — La dose jiornaliera di fenolo iniettata col vaccino antirabbico fenicato non è tossica. *Il policlinico*, Sez. Pratica, p. 155, 1929.

23. — Il fenolo è ancor sempre il migliore antisettico nella preparazione del vaccino antirabbico, di cui aumenta pure l'efficacia. *Il policlinico*, Sez. Pratica, p. 153, 1929.

24. — Metodi di cura antirabbica Fermi e Philipps. *Il policlinico,* Sez. Pratica, p. 886, 1929.

25. — Sull'efficacia delle vaccinazione antirabbiche intensive, abbreviate e prolungate. *Ibidem,* p. 1103, 1929.

26. — Comparative effectiveness of carbolized and glycerinaled caccinis of rabies. *Ztschr. f. Immunitats forsch. u. exper. therap.,* 61 : 91-98, 1929.

27. — *Revue critique sur les principales méthodes antirabiques.* Sassari, 1934.

28. Ferran. — *Centr. f. Bakt.,* 1890.

29. Ferré. — La Rage. *Nouveau traité de Médecine,* par Roger, Widal, Teissier, fasc. 4 (édit., Masson).

30. Harris. — *Journ. of Inf. dis.,* 1912.

31. Hempt. — *Annales de l'Inst. Pasteur,* p. 632, 1925.

32. Högyes. — *Lancet,* p. 1.185. Année 1887.

33. Kolle e Wassermann. — *Handbuch der path. Mikroorg.,* I Auflage, Vol. 4, p. 1.278.

34. — *Ibidem,* II Auflage, vol. 8, p. 878.

35. Le Dentu. — *Annales de Méd. et de Pharm. Coloniales,* n. 3, p. 552-816, 1935.

36. P. Lépine et M^lle^ Sautter. — Essais expérimentaux sur la valeur pratique des vaccins antirabiques phéniqués. *Annales de l'Inst. Pasteur,* T. 59, n. 1, p. 39, Juillet 1937.

37. Lipinski. — Sur la valeur des vaccinations antirabiques. *Polska gazeta Leharka* 15, n° 24, p. 452, Juin 1936.

38. Lumbau. — *Relazione* 1918-25 *dell'Istituto antirabbico di Sassari,* 1927.

39. — *Relazione* 1926-30 *dell'Istituto antirabbico di Sassari,* 1931.

40. A.-C. Marie. — Technique de la vaccination de l'homme après morsure. Modifications diverses apportées au traitement pasteurien. *Publications de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations.* Conférence Internat. de la rage, Paris 1927.

41. Marras. — Supériorité du vaccin Fermi sur le vaccin Pasteur. *Zentralbl. f. Bakteriol. Parasitenk. u. Infekt.* Abt. I, Orig. Bd. 62, S. 612, 1912.

42. Lieut.-Col. A.-G. McKendrick. — Première revue analytique des rapports des Inst. Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. *Document C. H.* 844 *de la Société des Nations,* 1er août 1930. Document C. H. 531, p. 36.

43. — Deuxième revue analytique... *Bullet. trimestriel de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.,* mars 1932.

44. — Troisième revue analytique. *Ibidem,* déc. 1932.

45. — Quatrième revue analytique. *Ibidem,* déc. 1933.

46. — Cinquième revue analytique. *Ibidem,* déc. 1934.

47. — Sixième revue analytique. *Ibidem,* déc. 1935.

48. Mulas. — Valeur comparée de la méthode de Fermi et des autres vaccins phéniqués pour la vaccination antirabique. Inefficacité des modifications apportées à la méthode originale. *Revue d'Hygiène,* n. 6, p. 419, 1936.

49. Pasteur. — Lettre à Duclaux sur la rage. *Annales Inst. Past.,* vol. I, n. 1, 1887.

50. Pereira da Silva. — La vaccination antirabique. *Medica. Contemp.* 47, p. 23, Janvier 1929.

51. — La vaccination antirabique (Réponse à Fermi). *Arquivos do Instituto Bacteriologico Camera Pestana*, t. 6, fasc. 11, 1930.

52. Pervuschin. — Antirabies vaccine Fermi. *Omsky Med. Journ.* 2, p. 3, 1927.

53. Philipps. — *Journ. of Immun.*, 1922.

54. Prœscher. — *Arch. of Internat. Med.*, 1911.

55. Puntoni. — L'azione del acido fenico sul virus rabbico fisso e la preparazione dei vaccini antirabbia fenicati. *Annali d'Igiene*, p. 730, 1919.

56. — I vaccini antirabbici fenicati. *Bull. R. Acad. di Roma*, 1920.

57. — La diagnosi biologica della rabbia su cervelli in putrefazione mediante l'uso dell'acido fenico. *Annali d'Igiene*, n. 9, 1920.

58. — La pluralità del virus rabbico. *Annali d'Igiene*, n. 1, p. 27, 1921.

59. — Un metodo di vaccinazione antirabbica con emulsioni fenicate di virus fisso a virulenza graduata. *Annali d'Igiene*, fasc. 7, p. 389, Roma 1921.

60. — L'autovaccinazione antirabbica. *Annali d'Igiene*, n. 4, p. 248, 1923, et *Nuova Veterinaria*, p. 12, 1923.

61. — La pluralità biologica del virus rabbico da strada. *Annali d'Igiene*, n. 1, p. 1, 1923.

62. — L'acido fenico nella veccinazione e nella diagnosi della rabbia (Riposta a Fermi). *Annali d'Igiene*, n. 12, p. 842, 1923.

63. — Applicazioni pratiche dell'autovaccinazione antirabbica. *Annali d'Igiene*, n. 8, p. 569, 1926, et *La Clinica Veterinaria*, n. 7, 1926.

64. — La vaccinazione antirabbica con i vaccini fenicati. *Annali d'Igiene,* n. 11, p. 765, 1926.

65. — Die antirabischen phenolisierten vakzinen. *Seuchenbekampfung* 4, p. 210, 1927.

66. — *I vaccini antirabbici fenicati e loro odierne applicazioni.* Istituto antirabbico di Roma, 1927.

67. Remlinger. — *C. R. Acad. Sc.,* p. 750, 1918.

68. — Une nouvelle méthode de trait. antirabique. *C. R. de la Société de Biologie,* 90, p. 272, 1924.

69. — Les paralysies du trait. antirabique. *Org. d'H. de la S. des N.* Conférence Intern. de la rage, Paris 1927. Document C. H. 531, p. 71.

70. — Les accidents locaux du trait. antirabique. *Ibidem,* p. 133.

71. Rmlinger et Bailly. — La décentralisation de la vaccination antirabique. Académie de Médecine. Séance du 7 mai 1935. *Presse Médicale,* p. 1.121, Juillet 1935.

72. Remlinger. — *Académie Vétérinaire de France.* Séance du 20 février 1936, p. 138.

73. — La vaccination antirabique au domicile du mordu. *Presse Médicale,* p. 503, mars 1936.

74. Remlinger et Bailly. — Contribution à l'étude de la vaccination antirabique par les vaccins phéniques. *Bullet. de l'Académie de Méd.,* p. 788, 9 juin 1936.

75. — Les vaccins anti-rabiques phéniqués ou la méthode italienne de trait. de la rage. *Presse Médicale,* p. 1.682, oct. 1936.

76. — Contribution à l'étude de la vaccination antirabique par les vaccins phéniqués. *Maroc Médical,* p. 627, déc. 1936.

77. Remlinger. — Les resquilleurs de la vaccination antirabique. *Presse Médicale,* p. 228, février 1937.

78. Sanarelli. — Tratamiento de la rabbia por el metodo italiano de las vacunas fenicadas. *Semana Medica* 2, p. 1.421, nov. 1927.

79. Schoening. — Editorial, *Journal Med. Association,* LXXXV, p. 1.065, 1925.

80. Semple. — The preparation of a safe and efficient antirabic vaccine. *Scientific Memoirs by Officers of the medical and sanitary Departement of the Govervement of India.* New Series, n. 44, Calcutta, 1911.

81. — *Centr. f. Bakt.,* Ref., t. 51, 1912.

82. Shortt, Malone et Craighead. — *Indian Med. Res. Memoirs,* Mémoire 28, Calcutta 1934.

83. Stuart et Krikorian. — *Journal of Hygiène,* 29, p. 1, 1929.

84. — *Ibidem,* 31, p. 523, 1931.

85. Vallée. — La vaccination antirabique chez les animaux. *Org. d'H. de la S. D. N.* Conf. Intern. de la rage, Paris, 1927. Document C. H. 531, p. 144.

IMPRIMERIES GRENOUILLEAU-LANDAIS & LES FILS - BORDEAUX